



SEMINARIO

PARASITOSIS E INMUNOCOMPROMISO

Disertantes:

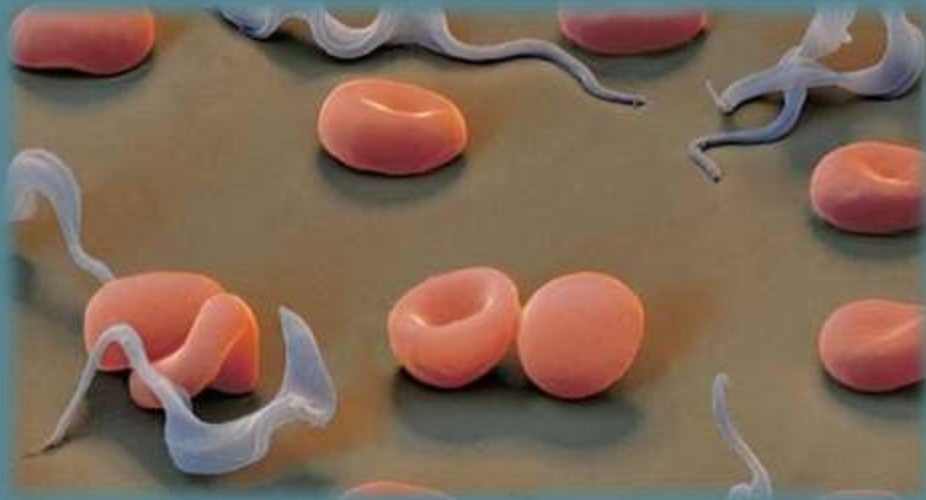
Bioq. Mtr. Agustina Sánchez Colucci

Bioq. Luciano Lima



Jueves 24 de Junio

CHAGAS



Bioquímico Luciano
Lima

INTRODUCCIÓN

Chagas disease in the immunosuppressed patient

R. Lattes¹ and M. B. Lasala²

1) *Transplant Infectious Disease, Department of Transplantation, Instituto de Nefrología/Nephrology, Buenos Aires* and 2) *Infectious Disease Division, Department of Medicine, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina*

- La enfermedad de chagas es endémica en 21 países de América Latina, donde de 8 a 10 millones de personas están infectadas.
- La infección es producida por un protozario, *Trypanosoma cruzi*, y es transmitido a través de las deyecciones del vector de la familia *Triatoma*, de transfusiones no pesquisadas, infección congénita desde una madre infectada y desde ya hace unos años, trasplante de órganos, entre otros.

INTRODUCCIÓN

- La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que entre **15 y 17 millones de personas son infectadas** por la enfermedad de Chagas cada año en América, el sur de Estados Unidos, Argentina y Chile, donde reside la mayor parte de los individuos en riesgo, que ascienden a 100.000.
- En 2008 hubo más de **10.000 muertes** por enfermedad de Chagas.
- Se estima que hay cerca de **2 millones de mujeres en edad reproductiva** infectadas por *T. cruzi*, de las cuales entre 4 a 8% transmitirían la infección al feto por vía transplacentaria.

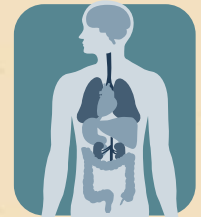
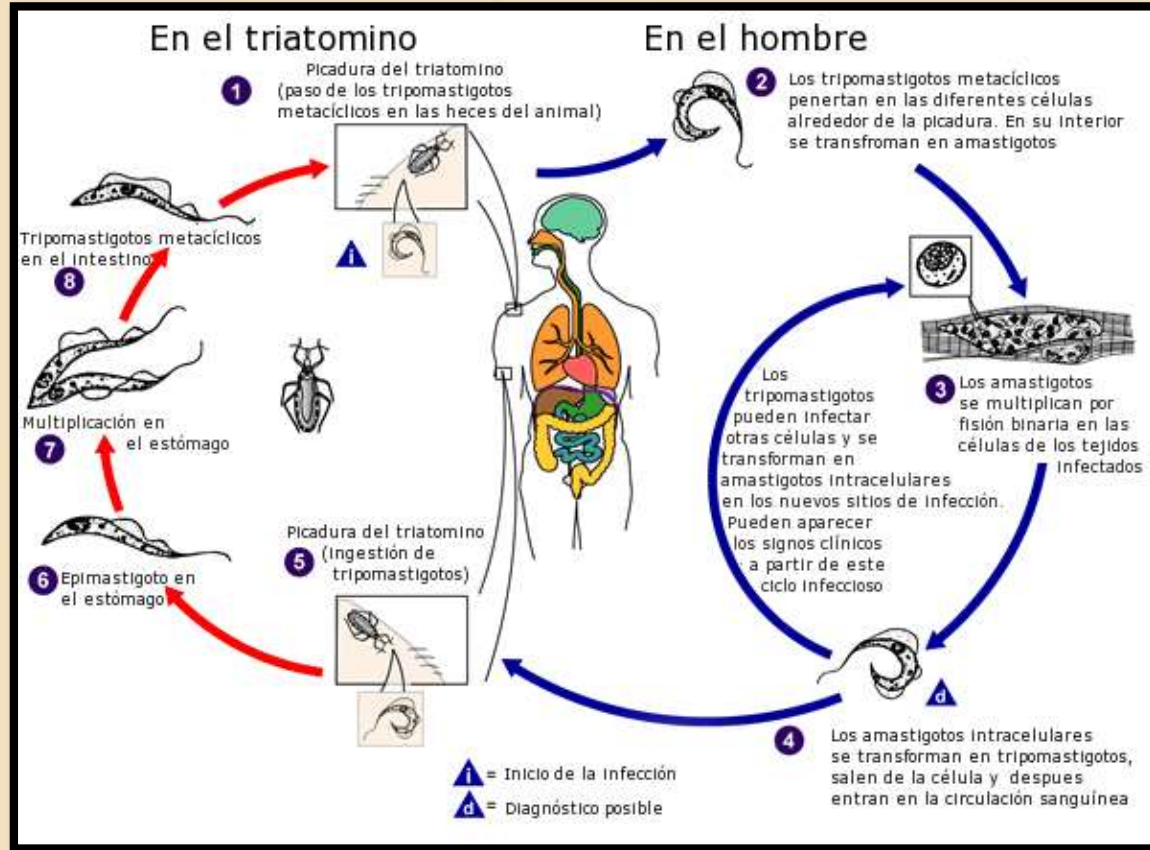
INTRODUCCIÓN

- En la Argentina la población expuesta alcanza a 7 millones de habitantes, con 2,6 millones de infectados y 400.000 de ellos que presentan alguna forma de compromiso cardíaco.





CICLO BIOLÓGICO



INVITED

Molecular mechanisms of *Trypanosoma cruzi* infection by oral route

Nobuko Yoshida

Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Universidade Federal de São Paulo, R. Botucatu 862/6^o, 4023-062 São Paulo, SP, Brasil

Frequent reports on outbreaks of acute Chagas' disease by ingestion of food contaminated with parasites from triatomine insects illustrate the importance of this mode of transmission. Studies on oral Trypanosoma cruzi infection in mice have indicated that metacyclic trypomastigotes invade the gastric mucosal epithelium. A key molecule in this process is gp82, a stage-specific surface glycoprotein that binds to both gastric mucin and to target epithelial cells. By triggering Ca²⁺ signalling, gp82 promotes parasite internalisation. Gp82 is relatively resistant to peptic digestion at acidic pH, thus preserving the properties critical for oral infection. The infection process is also influenced by gp90, a metacyclic stage-specific molecule that negatively regulates the invasion process. T. cruzi strains expressing high gp90 levels invade cells poorly in vitro. However, their infectivity by oral route varies considerably due to varying susceptibilities of different gp90 isoforms to peptic digestion. Parasites expressing pepsin-susceptible gp90 become highly invasive against target cells upon contact with gastric juice. Such is the case of a T. cruzi isolate from an acute case of orally acquired Chagas' disease; the gp90 from this strain is extensively degraded upon short period of parasite permanence in the gastric milieu. If such an exacerbation of infectivity occurs in humans, it may be responsible for the severity of Chagas' disease reported in outbreaks of oral infection.

Key words: *Trypanosoma cruzi* - oral infection - metacyclic trypomastigotes - surface molecules - gp82 - gp90

Available online at www.sciencedirect.com



Parasitology International 57



Mini-re

Trypanosoma cruzi in How the interplay between parasite and host components modulates infectivity

Nobuko Yoshida *

Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, R. Botucatu, 862, 04023-062 São Paulo, S.P., Brasil

Received 13 November 2007; received in revised form 6 December 2007; accepted 7 December 2007

Available online 23 December 2007

LEY DE
SANGRE
Decreto
1338/2004

SIGNOS y SÍNTOMAS

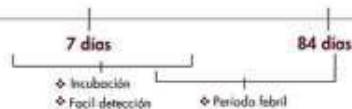
- La enfermedad humana posee dos fases: aguda y crónica.
- En adultos la infección aguda resuelve espontáneamente aunque no sea tratada.
- La enfermedad crónica puede ser asintomática de por vida, pero en un 30%, los pacientes desarrollan enfermedad irreversible del corazón (27%), el esófago o colon (6%) y/o enfermedad del SNP (3%).

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Fase Aguda



Fase crónica



Resolución

Entre 3650 días y 10950 días

- ◆ Difícil detección

Figura 5. Signos y síntomas de la enfermedad de Chagas.

Tabla 2

Chagas agudo	Vectorial	
	Congénito	
	Transfusional	
	Digestivo	
	Accidentes de laboratorio	
	Reactivaciones	Imunodepresión, inmunodeficiencias
Chagas crónico	Sin patología demostrada/ Indeterminado	
		Arritmias y trastornos de la conducción
		Cardiológica Insuficiencia cardiaca
		Aneurismas
		Tromboembolismo
Con patología demostrada	Digestiva	Megavisceras Disautonomía
	Neurológica	ACV



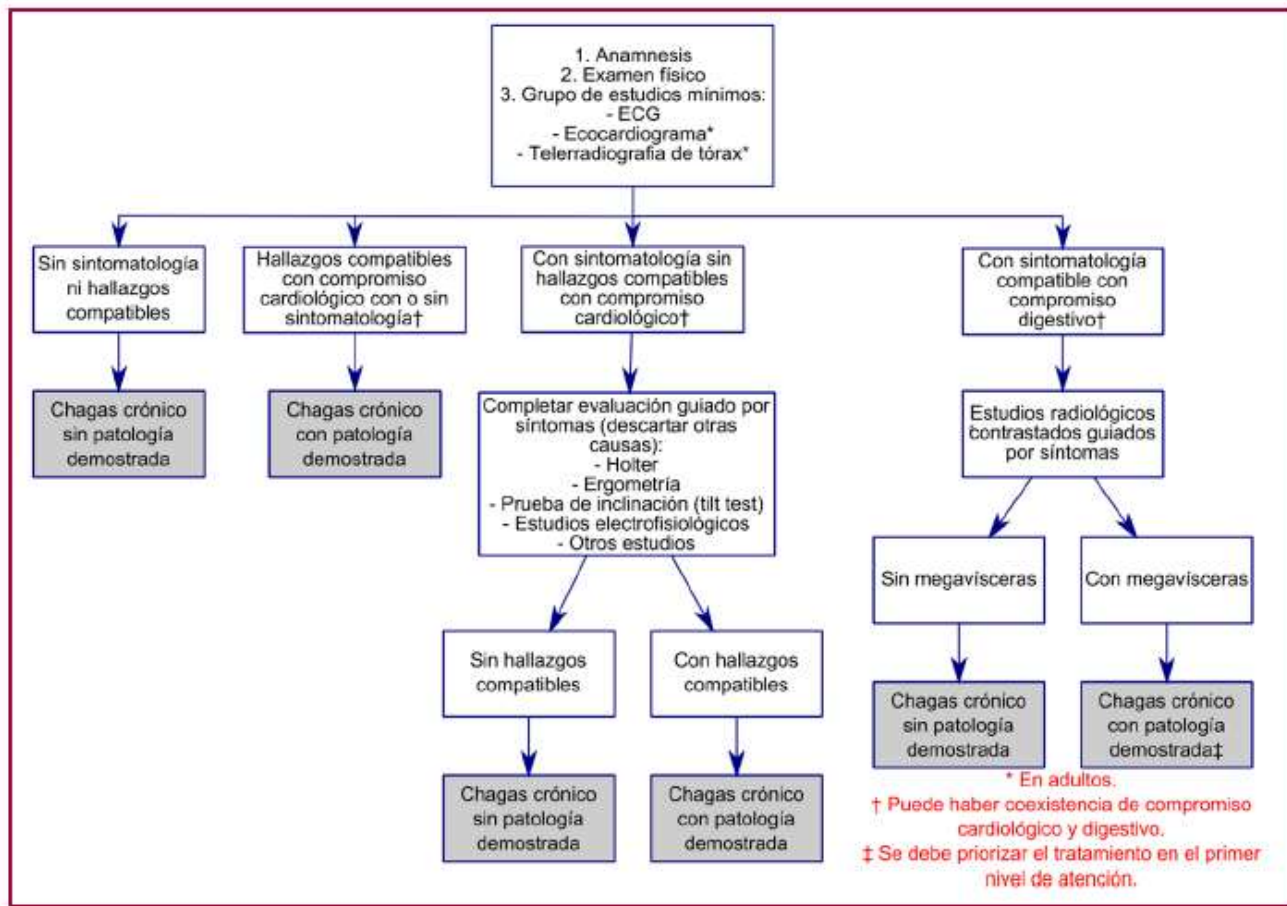


Fig. 4. Flujograma de seguimiento para Chagas crónico propuesto por el Programa Nacional de Chagas, 2018.

CUADRO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Si la penetración es por la conjuntiva ocular, se produce el llamado signo de Romaña, que se caracteriza por la aparición de edema bilateral unilaterial, elástico e indoloro, acompañado de coloración rojo-violácea de los párpados, congestión conjuntival e inflamación de los ganglios linfáticos satélites preauriculares, generalmente, pero también pueden estar comprometidos los parotídeos o submaxilares; cuadro clínico que desaparece espontáneamente en dos o tres semanas.

Signo de Romaña (45,8%)

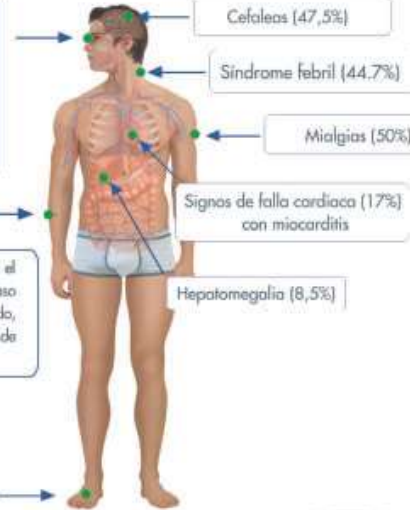


Infección aguda e Hinchazón del ojo derecho Fuente: CDC.

Chagoma (1,7%)

Si la penetración fue a través de la piel, aparece el denominado chagoma de inoculación, en cuyo caso se presenta como nódulo subcutáneo, redondeado, eritematoso, duro e indoloro acompañado de adenopatías y fiebre.

Edema (3,4%)



Cefaleas (47,5%)

Síndrome febril (44,7%)

Mialgias (50%)

Signos de falla cardíaca (17%)
con miocarditis

Hepatomegalia (8,5%)

La fase aguda puede pasar inadvertida, diagnosticándose sólo en el 1 o 2% de los pacientes. Los patrones sintomáticos más frecuentes son fiebre, mialgia, cefalea y signo de Romaña (20,2%); fiebre, mialgia y cefaleas (11,9%), y solo fiebre (11,9%).

educación
médica.co



“El laboratorio en el diagnóstico de la infección chagásica” Dra. Basso, Dr Moretti. Ciencias Médicas. Cba.

Enfermedad de Chagas Diagnóstico parasitológico

	Ventajas	Desventajas
Strout, Microstrout	Resultado precoz Certeza diagnóstica Sencillez operativa Bajo costo	Sensibilidad operador dependiente
Hemocultivo	Elevada sensibilidad Certeza diagnóstica Facilidad en la obtención de la muestra Mediano costo	Requiere experiencia del operador Contaminaciones
Xenodiagnóstico	Gold standard	Método cruento Reacciones alérgicas Infraestructura compleja
PCR	Elevada Sensibilidad	Falsos positivos (contaminaciones) Falsos negativos (inhibición biológica) Infraestructura compleja Costos elevados Aún No Validada

DIAGNÓSTICO

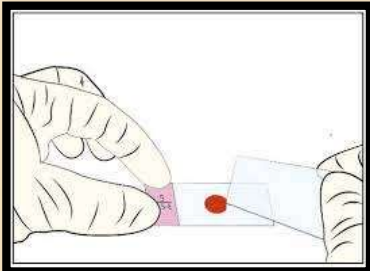
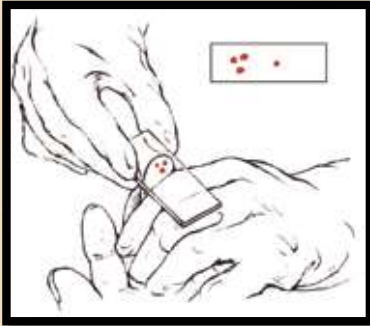


“Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de chagas.” OMS/OPS 2018.

Grado de recomendación	Núm.	Resumen
En pacientes con sospecha de infección crónica por <i>T. cruzi</i> , ¿cuál es la mejor estrategia de diagnóstico (una o dos técnicas serológicas)?		
Condicional	1	En pacientes con sospecha diagnóstica de infección crónica por <i>T. cruzi</i> , se sugiere utilizar el "estándar de diagnóstico", es decir, la combinación de dos pruebas serológicas con antígenos que detecten anticuerpos contra <i>T. cruzi</i> diferentes (ELISA, HAI o IFI) y una tercera si los resultados son discordantes entre las pruebas, para lograr un diagnóstico definitivo, mejor que una sola técnica serológica. Calidad de la evidencia sobre precisión diagnóstica: Alta/moderada ○○○○
En el contexto de encuestas seroepidemiológicas para identificar pacientes con enfermedad de Chagas crónica, ¿cuál es la mejor estrategia diagnóstica?		
Fuerte	2	Se recomienda utilizar la prueba de ELISA o ICT para estudios poblacionales de prevalencia de enfermedad de Chagas. Calidad de la evidencia sobre precisión diagnóstica: Alta/moderada ○○○○ <i>La recomendación fuerte se sustenta en que existe una certeza alta de que tanto el ELISA como la ICT, como pruebas únicas, son más fácilmente aplicables en este escenario.</i>
Para el tamizaje de la enfermedad de Chagas en los servicios de hemoterapia, ¿cuál es el mejor método diagnóstico?		
Fuerte	3	Se recomienda utilizar la prueba de ELISA (kits altamente sensibles) o CMIA para el tamizaje de la enfermedad de Chagas en los servicios de hemoterapia. Calidad de la evidencia: Alta/moderada ○○○○
En pacientes con sospecha de infección aguda por <i>T. cruzi</i> (congénita o reciente), ¿cuál es la utilidad de los métodos de diagnóstico?		
Fuerte	4	En pacientes con sospecha de infección aguda por <i>T. cruzi</i> , se recomienda realizar pruebas parasitológicas directas (microhematocrito y observación directa) y eventual seguimiento serológico posterior (infección aguda por transmisión congénita, a partir de los 8 meses de vida; en el caso de otras vías, búsqueda de seroconversión). Calidad de la evidencia: Moderada ○○○○
En pacientes adultos con infección crónica por <i>T. cruzi</i> sin daño orgánico específico, ¿cuál es la intervención terapéutica más eficaz y segura?		
Condicional	5	En pacientes adultos con infección crónica por <i>T. cruzi</i> sin daño orgánico específico, se sugiere indicar tratamiento tripanocida. Calidad de la evidencia: Baja ○○○○



Diagnostico
parasitológico en
sangre” Mgter
Laura De Jong.
Univ J.A.Maza.



Mecánico

Desventajas

gota fresca
frotis coloreado

500 μ l

6-7 tubos

Enfermedad de Chagas-Mazza

1ª

2ª

3ª

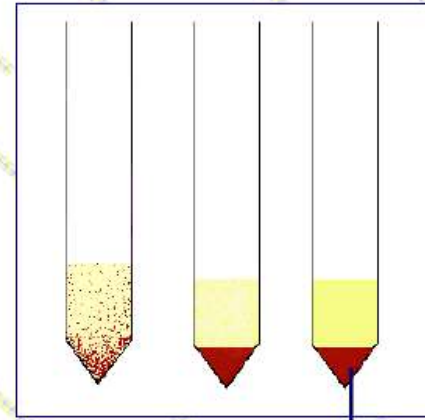
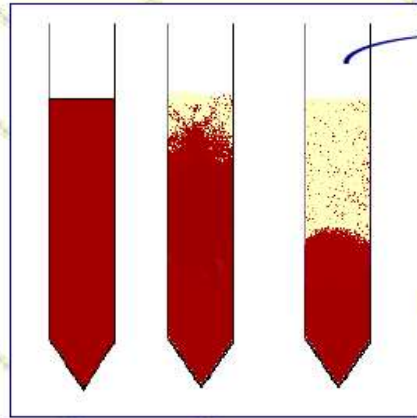
gota fresca
frotis coloreado

3-4 preparados. 300 campos/rep.

Enfermedad de Chagas-Mazza

Mecánico

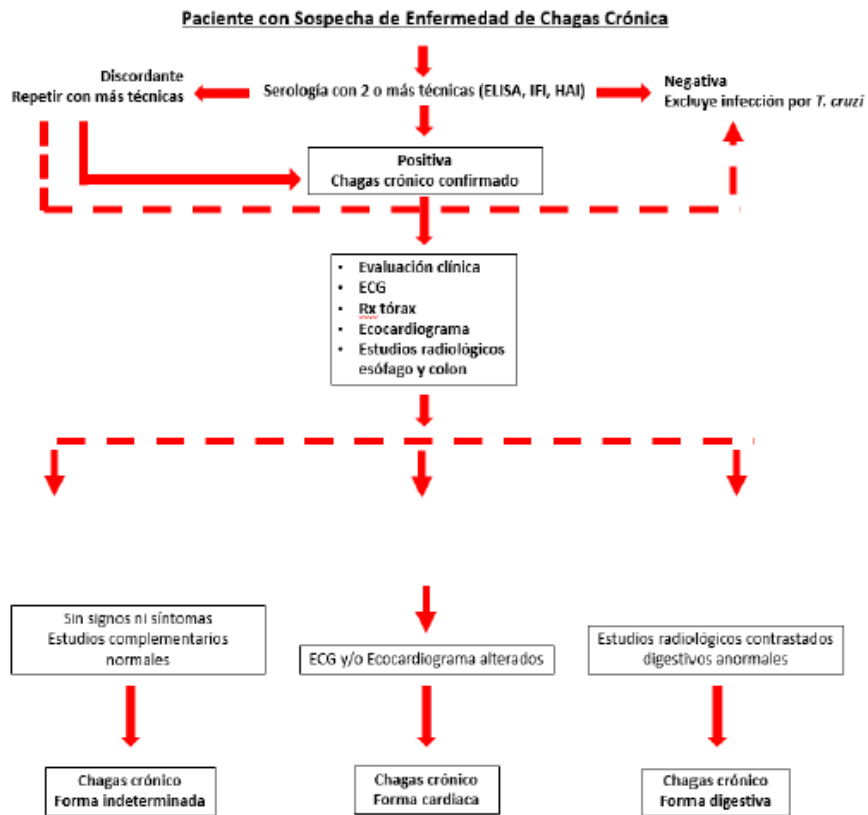
Strout



Enfermedad de Chagas-Mazza

gota fresca
frotis coloreado
3-4 preparados- 300 campos/prep

Gráfico 1: Chagas crónico. Algoritmo diagnóstico



CHAGAS CRONICO



CHAGAS EN INMUNOCOMPROMISO

“La reactivación del Chagas está caracterizada por la presencia de trypomastigotes en sangre, LCR u otros fluidos (detectados con microscopía), con o sin manifestaciones clínicas”.

También hay grupos que consideran un criterio, la observación de nidos de amastigotes acompañada con reacción inflamatoria en histopatología.

EXPERT
REVIEWS

An approach to the management of *Trypanosoma cruzi* infection (Chagas' disease) in immunocompromised patients

Expert Rev. Anti Infect. Ther. 12(3), 357–373 (2014)

Angela Martinez-Perez,
Francesca F Norman,
Begoña Monge-Maillo,
Jose-Antonio
Perez-Molina and
Rogelio Lopez-Velez*

*Tropical Medicine and Clinical
Parasitology, Infectious Diseases
Department, Ramon y Cajal Hospital,
Carretera Comenar 9.100 Km,
28034 Madrid, Spain*

*Author for correspondence:
rogelio.lopezvelez@salud.madrid.org

The epidemiology of Chagas disease has changed in the last decades due to migration movements, population ageing and the emergence of new transmission routes. In endemic countries, health facilities and access to healthcare are improving and *T. cruzi* infected patients are also benefiting from medical advances. The HIV epidemic has spread to both endemic and non-endemic areas for *T. cruzi*, organ transplant rates have increased recently, especially in Latin America, and other medical conditions affecting the immune system are increasing their global burden. The natural course of Chagas disease is mainly determined by the host's cellular immune response. These conditions may therefore overlap with *T. cruzi* infection and alter the disease's natural history which may present with atypical clinical forms and a higher associated morbidity and mortality in immunocompromised patients. The present review aims to contribute to the management of immunosuppressed patients with *T. cruzi* infection.

KEYWORDS: autoimmune disease • Chagas disease • HIV • immunosuppression • neglected diseases • neoplasm • transplantation • *Trypanosoma cruzi*

CHAGAS EN INMUNOCOMPROMISO

- La respuesta inmune es disparada por el parásito por mucinas superficiales, que son factores virulentos para la invasión del parásito.
- En la mayoría de los individuos infectados, una respuesta celular se desarrolla, que incluye linfocitos **Th1, CD4+ y CD8+** y la producción de citosinas (IFN-g, TNF- α and IL-12), es capaz de controlar la parasitemia efectivamente en aprox 60 días.
- Nidos de amastigotes quedan intracelularmente, produciendo una inflamación local de bajo grado.
- El daño tisular también se atribuye a **la reactividad cruzada** de los anticuerpos frente a *T. cruzi*, contra **autoantígenos** y a un desbalance de la respuesta entre las CD4+ y CD8+ a un exceso de presencia de citosinas inflamatorias.

CHAGAS EN INMUNOCOMPROMISO

- **Reactivación o infección aguda.**
- La enfermedad de chagas en inmunosuprimidos pueden presentar manifestaciones severas, clínicamente atípicas y asociadas a una alta morbi-mortalidad.





HIV Y CHAGAS

- Según datos de OPS, en América Latina, entre 2010 y 2019, se incrementó un 21 por ciento el número de casos nuevos de infección por el virus del VIH.
- Argentina 136.000 mil personas viven con VIH y que el 17% de ellas desconoce su diagnóstico.
- La mayoría de las coinfecciones ocurren en pacientes previamente infectados con T. cruzi, que luego adquieren la infección con HIV.
- El primer caso de coinfección de T. cruzi con HIV fue descrito en 1988.
- El porcentaje de coinfecciones en países endémicos pueden ir de 1,3% a 7,1%.

HIV Y CHAGAS

- Solo **6 casos** han sido descritos **de infección aguda** de T.cruzi en pacientes con VIH previamente.
- La mayoría de los casos reportados son reactivaciones, en condiciones severas de inmunosupresión (marcador de SIDA).
- El riesgo de reactivación en pacientes con coinfección con HIV va desde 15-35% (sezgado porque los datos provienen de centros especializados, con pacientes sintomáticos).
- Sin embargo, 70–80% de los coinfectados no desarrollaran patología.

“An approach to the management of Trypanosoma cruzi infection (Chagas’ disease) in immunocompromised Patients” Martinez-Perez et al.2014

Un recuento bajo ($<200\text{cel/mm}^3$) de CD4, presenta un riesgo alto de desarrollar enfermedad.

Promedio de CD4+ 98 (1-340 cel./mm³), mientras que sin reactivación, tiene una media de 562 (44-1949 cel/mm³)

También se relaciona este nivel de CD4 con la presencia de **parasitemias mayores**

No se ha visto diferencia de la progresión de la enfermedad crónica entre pacientes con o sin coinfección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- **Malestar, fiebre, linfadenopatias y hepatoesplenomegalia.**
- Compromiso del SNC se ve en un 74% (Dolor de cabeza, confusión, convulsiones, manifestaciones motoras y coma), seguido de afectación miocárdica 17% (nuevas arritmias atrioventriculares, bloqueos, fallo cardíaco congestivo)
- Otras afectaciones pueden ser piel, tracto digestivo, tejido pericárdico y cérvix.
- **Diagnostico diferencial de Chagas en SNC: Linfoma primario y toxoplasmosis cerebral.**
- HIV–T. cruzi coinfección se han asociado con porcentajes mayores de mortalidad.
- **Estudio brasilero, la mortalidad fue 70% debido a la condición SIDA (70%), que a las cardiopatías debido al chagas crónico (17%).**



Enfermedad de Chagas del sistema nervioso central en un paciente con SIDA demostrada por métodos cuantitativos moleculares

Alberto Fica, María
Andrés

Chagas disease affecting the
demonstrate

Although infrequent, *Trypanosoma* can
develop a tumor-like or granulomatous
HIV/AIDS and low CD4 lymphocytes
infratentorial hypodense lesions and post-
therapy against toxoplasmosis was present.
Brain Chagas disease was confirmed by
Despite its rare occurrence, Chagas disease

caracter
tripoma
identific

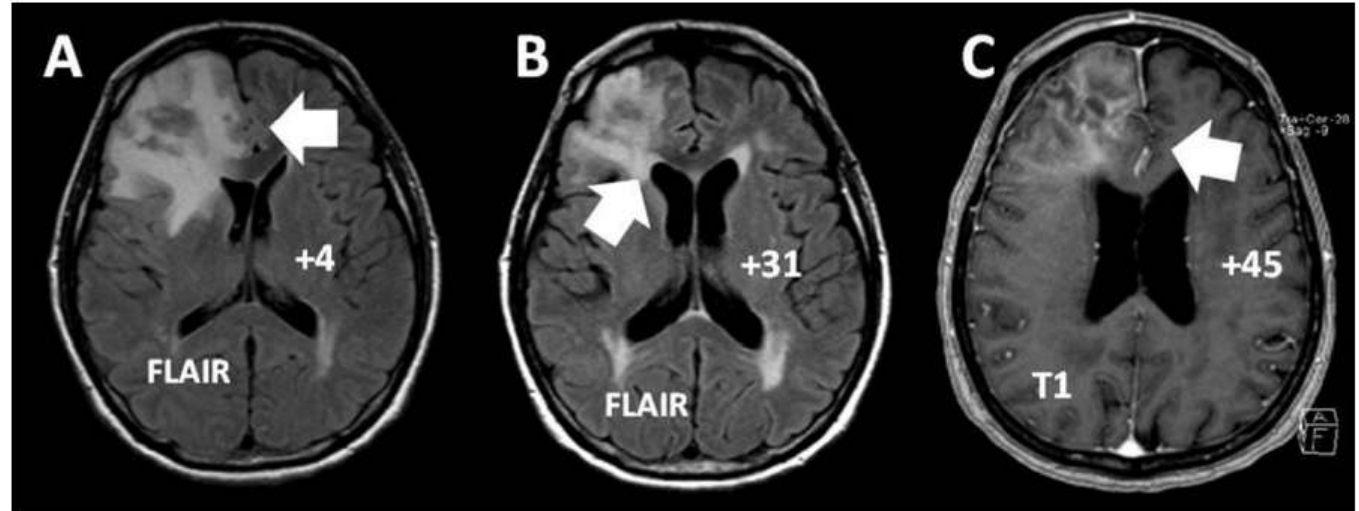


Figura 2. A. Imagen FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) en corte transversal obtenida a los 4 días de ingreso. Se aprecia hiperintensidad por edema, que rodea las lesiones y que determinan un efecto de masa ya que desplaza la línea media (flecha). La técnica FLAIR permite una mejor visualización del edema sin sobreposición con la señal que da el LCR. En contraste, la señal T2 mostraría igual hiperintensidad para el LCR y el edema impidiendo ver sus límites. **B.** Control a los 31 días de hospitalización con la misma técnica que revela una disminución del edema cerebral y reposicionamiento de los cuernos ventriculares frontales (flecha). **C.** Imagen en señal T1 en corte transversal con gadolinio a los 45 días desde el ingreso. Se aprecia aumento volumétrico de la lesión frontal izquierda que desplaza las arterias cerebrales anteriores a izquierda de la línea media (flecha).

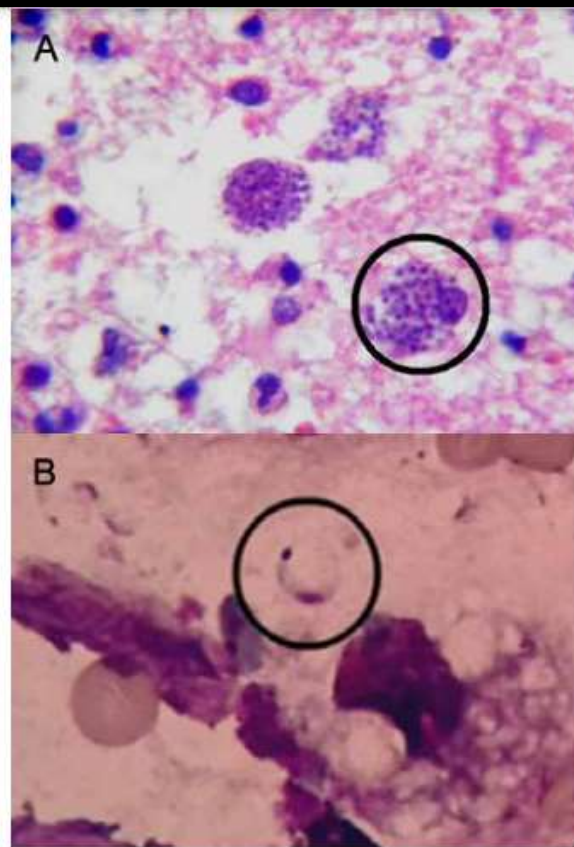


Figura 2. Coloración de Giemsa en material de biopsia cerebral: **A:** nido de amastigotes intracelulares de *Trypanosoma cruzi* (círculo negro), **B:** tripomastigote de *Trypanosoma cruzi* (círculo negro). Aumento 1000x.



región parietal derecha y edema perilesional

CHAGAS EN VIH - MIOCARDIO

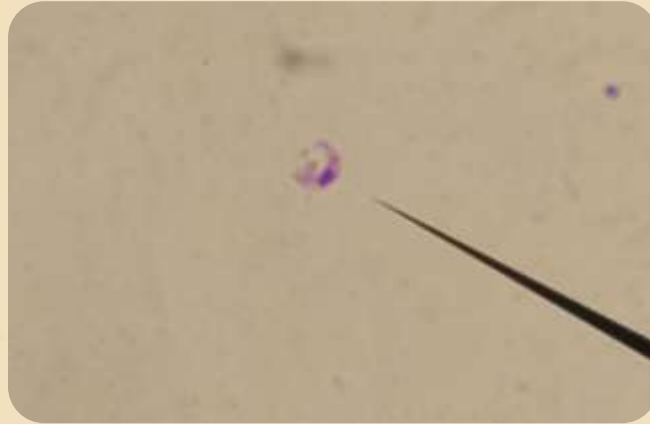
- El **segundo órgano blanco** de la reactivación de la enfermedad de Chagas crónica en pacientes con sida es **el miocardio**.
- La miocarditis aguda se expresa por un **cuadro de arritmias e insuficiencia cardíaca congestiva, de evolución rápida y generalmente fatal**.
- La miocarditis se caracteriza por un agrandamiento del corazón en el exámen macroscópico y necrosis miocárdica confluyente con infiltrado mononuclear y tejido miocárdico reemplazado por fibrosis.
- También se observan **nidos de amastigotes intracelulares**. Tanto en SNC como en miocardio, la inmunomarcación posibilita el diagnóstico de certeza.

DIAGNÓSTICO

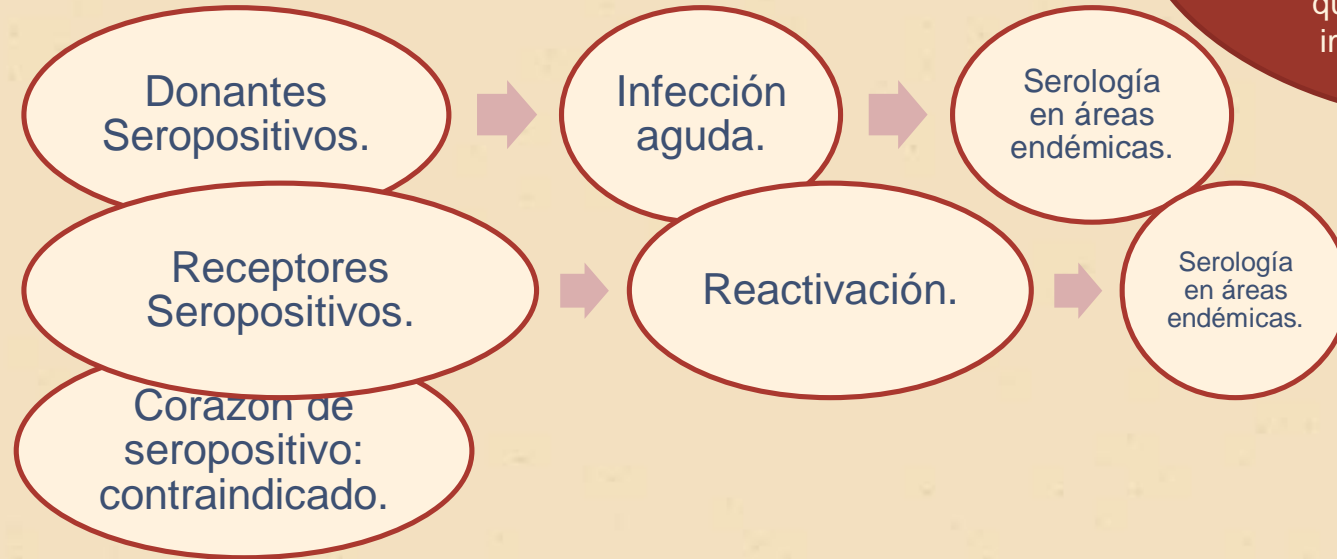
Serología. ¡Cuidado!

LCR: concentración y
tinción. PCR.

Métodos directos en
sangre. ¡Cuidado!



TRASPLANTE Y CHAGAS.



En América Latina, la serología positiva no necesariamente indica donación (excepción del T de corazón.). Debido a la poca disponibilidad de órganos, las altas prevalencias de enfermedades y la experiencia que no todos los procesos implican infección aguda.

TRASPLANTE CHAGAS

Receptor y Donador

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Morbimortalidad de los pacientes con miocardiopatía chagásica y trasplante cardíaco. Experiencia inicial

FERNANDO M. URINOVSKY, OSCAR A. SALOMONE, ROQUE CORDOBA, ALAN J. ZAZU, ALEJANDRO MARTINEZ COLOMBRES,
JUAN C. ZLOCOWSKY, TERESITA ALVARELLOS, ANA DILLER, MARCOS AMUCHÁSTEGUI

Trasplante

INSUFICIENCIA CARDIACA
Vol. 3, Nº 2, 2008

88

ISSN 1850-1044
© 2008 Silver Horse

REVISION POR EXPERTOS (Versión en español)

Trasplante cardíaco para la enfermedad de Chagas

Fernando Bacal, MD, PhD*, Prof. Edimar Alcides Bocchi, MD, PhD**

de igualdad.

TCPH, R

vacación

SITUACIONES CLÍNICAS

Tipo de IS en T de corazón: azatioprina vs Mmofetilo.

- Infección aguda en receptores serología neg: La data disponible demuestra que no siempre ocurre la infección.
- En pacientes receptores de trasplante renal de donantes seropositivos, se ha reportado un % de trasmisión desde 0 a 19%, y la sintomatología asociada no fue grave (diagnostico precoz).
- ¿Profilaxis?
- Reactivacion ocurre generalmente en el 1 año post trasplante.
- Reactivación de Chagas crónico debido a a la inmunosupresión: acorde al órgano trasplantado y al nivel de la IS.

D-R+: T de corazón:
26,5-42,9%

D-R+: TCPH: 17% y
40% (autólogo y
allogénico).

D+R- :renal 13-
19%.
Hepático: 20-
29%

“Consenso enfermedad de Chagas
SAC

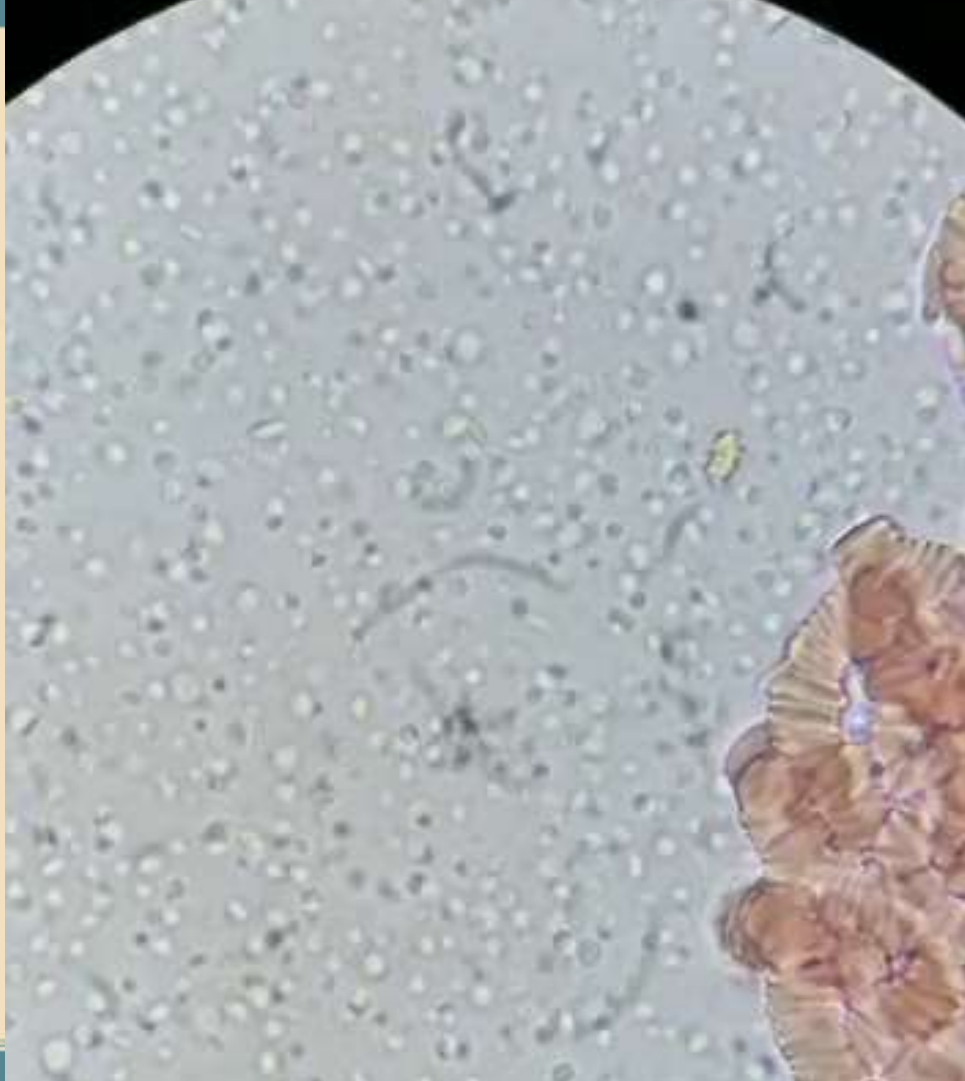
MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Las reactivaciones e infecciones agudas en trasplantados deberían ser detectadas antes que se desarrollen la sintomatología.
- **FIEBRE**, miocarditis aguda, fallo cardíaco, chagomas epiteliales junto con paniculitis inflamatoria.
- La afectación SNC es menos frecuente en pacientes trasplantados comparados con paciente VIH.
- Diagnostico diferencial con rechazo.

“Consenso enfermedad de chagas” 2019 SAC.



Video



LABORATORIO

Parasitológicos directos

PCR punto final o
qPCR:

LOD : >1 parasito/ml

La PCR puede permitir una detección temprana de la Reactivación e importante en la evaluación del tratamiento

Estudios han demostrado que la PCR puede ser positiva hasta 30-60 días antes de la aparición de la sintomatología

Bocchi et al. Tasa libre de parasitemia al 1er año 26% y una tasa de reactivación de EC 78%.



INSUFICIENCIA CARDÍACA

Morbimortalidad de los pacientes con miocardiopatía chagásica y trasplante cardíaco. Experiencia inicial

RO MARTÍNEZ COLOMBRES,

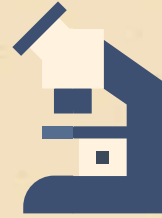
Tabla 3

Características de los pacientes trasplantados cardíacos con EC y PCR postrasplante

Paciente N°	Clínica	Laboratorio	Infección concomitante	Positivización PCR postrasplante (días)	Reactivación EC postrasplante (días)	Persistencia PCR (-) postratamiento (días)
1	Miocarditis	PCR + (BEM y serología) Serología + Strout +	CMV	12	132	365
2	Chagoma, fiebre	PCR + (NSC y serología) Serología ND Strout ND	no	15	15	30
3	Mialgias, artralgias, fiebre, chagoma	PCR + (NSC y serología) Serología + Strout -	no	6	52	42
4	Epigastralgia, chagoma, fiebre, mialgias, artralgias	PCR + (serología, NS y MG) Serología + Strout +	CMV en sangre y MG <i>Helicobacter pylori</i>	1	150	30
Media ± DE				8 ± 7	104 ± 61	117 ± 166

BEM: Biopsia endomiocárdica. NSC: Nódulos subcutáneos. MG: Mucosa gástrica. CMV: Citomegalovirus. ND: No disponible

LABORATORIO



- Screening de infección aguda o de reactivación: Parasitológico directo (PCR) semanalmente por los primeros dos meses (depende del grupo de trabajo y las recomendaciones según órgano), luego cada dos semanas hasta los 6 meses, y luego mensual hasta el año.
- Dosis IS: Cambio de frecuencia.
- T. cardíaco: BEM: diferenciar rechazo agudo, presencia de amastigotes o presencia de ADN (PCR)
- TCPH: desde la ablación (radioterapia) y luego del TMO.
- Exámenes directos deben ser realizados semanalmente hasta que negativicen (dos consecutivas).

TRATAMIENTO en VIH.

- Tratamiento antiparasitario debe empezarse lo **más pronto posible** en casos de reactivación, para **disminuir la mortalidad y las secuelas a largo plazo**.
- No hay data que sustente la profilaxis, si los CD4 están por debajo de 200 cell/mm³, aunque algunos grupos pueden llegar a recomendarlos.



TRATAMIENTO en VIH



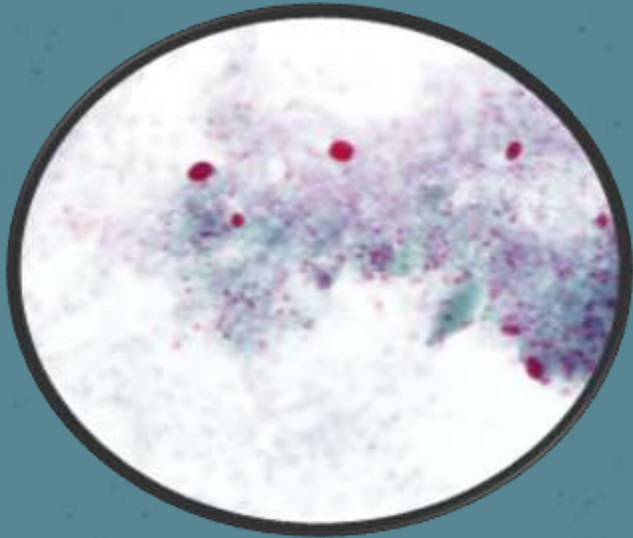
- El **nifurtimox** se usa en dosis de 8 a 10 mg/kg/día en tres administraciones diarias, sin pasar de 700 mg diarios durante un plazo de 60 a 120 días.
- El **benznidazol**, fármaco de elección en adultos, es un inhibidor de la síntesis de proteínas y del RNA del parásito y se utiliza a la dosis de 5/mg/kg/día en dos administraciones diarias por 30 a 60 días.
- Ambos fármacos dependen del NADPH en sus transformaciones metabólicas. Aunque no se han descrito interacciones entre los ART y los antitrypanomicidas.

TRATAMIENTO en trasplante.



- No hay estudios prospectivos randomizados que evidencien que el tratamiento **profiláctico trypanocida** pueda prevenir la transmisión (**D+/R-**) o **Reactivación (R+)**. Además de la toxicidad de las drogas.
- El tratamiento **DEBE iniciarse** si hay evidencias parasitológicas de infección aguda o reactivación.
- Benznidazol (5 mg/kg/día) y nifurtimox (8 mg/kg/día) por 60–90 días, v.o.
- El tratamiento debe ser interrumpido ante efectos adversos graves como dermatitis severa, supresión medular, toxicidad hepática o neuropatía periférica.

Microsporidium spp



Bioquímico Luciano Lima

Introducción.

- La microsporidiosis es una infección emergente y oportunista producida por microorganismos **intracelulares obligados formadores de esporas** que han sido taxonómicamente reclasificados como hongos.
- Afectan con mayor frecuencia a personas inmunocomprometidas (**VIH/SIDA, o no**), **niños, ancianos** o individuos que utilizan lentes de contacto. Estudios de prevalencia en adultos y niños realizados en Cuba, concluyeron que la prevalencia es muy baja casi despreciable
- **La frecuencia de microsporidiosis intestinal es mayor en inmunosuprimidos y dentro de ellos en pacientes VIH/SIDA (2,4%/572 pacientes).**

“Epidemiological and clinical characteristics of intestinal microsporidiosis” Anane et al.2010

Rivero LR, Fernández FA, Robertson LJ. Cuban parasitology in review: a revolutionary triumph. Trends Parasitol. 2008;

Table 1
Microsporidium species, diseases, and some reported reservoirs

Species	Diseases	Environmental Reservoirs
<i>Anncalia algerae</i> , <i>Anncalia connori</i> , <i>Anncalia vancouveriana</i>	Keratitis, myositis, systemic infection	Unknown
<i>Enterocytozoon bieneusi</i>	Diarrhea, wasting syndrome, cholangiopathy, cholangitis, acalculous cholecystitis, sinusitis, bronchitis, pneumonitis	Pigs, cattle, chickens, cats, monkeys, dogs
<i>Encephalitozoon cuniculi</i>	Systemic infection, keratoconjunctivitis, sinusitis, pneumonitis, urinary tract infection, nephritis, hepatitis, peritonitis, seizures, encephalitis	Carnivores, ruminants, primates, rabbits, rodents
<i>Encephalitozoon hellem</i>	Systemic infection, keratoconjunctivitis, sinusitis, bronchitis, pneumonia, nephritis, ureteritis, cystitis, prostatitis, urethritis	Ostrich, chickens, hummingbirds
<i>Encephalitozoon intestinalis</i>	Diarrhea, cholangiopathy, cholangitis, acalculous cholecystitis, sinusitis, bronchitis, pneumonitis, urinary tract infection, nephritis, bone lesions; nodular cutaneous lesions	Donkeys, cows, dogs, goats
<i>Microsporidium</i> spp	Corneal ulcer	Unknown
<i>Nosema oculorum</i>	Keratitis	Unknown
<i>Pleistophora</i> spp	Myositis	Fish, crustaceans
<i>Trachipleistophora hominis</i> , <i>Trachipleistophora anthropothera</i>	Systemic infection, including brain, heart, kidney, eye, myositis, keratoconjunctivitis, sinusitis	Unknown
<i>Vittaforma cornea</i>	Keratitis, urinary tract infection	Unknown

E. bieneusi and *E. intestinalis* account for the vast majority of human infections.
Data from Refs. 1,26,27

Tabla 1. Información general del *Phylum Microsporidia*, que tienen un hospedero animal reconocido

Género y Especie	Manifestaciones Clínicas	Hospedero Animal
<i>Encephalitozoon</i>		
<i>E. cuniculi</i>	Infección del tracto urinario, infección intestinal sintomática y asintomática hepatitis, peritonitis, encefalitis, uretritis, prostatitis, nefritis, sinusitis, queratoconjunctivitis, cistitis, diarrea, celulitis, infección diseminada	Mamíferos: roedores, conejos, carnívoros primates
<i>E. hellem</i>	Infección sistémica, Queratoconjunctivitis, sinusitis, neumonitis, nefritis, prostatitis, uretritis, cistitis, diarrea.	Aves del genero psitasis
<i>E. intestinalis</i>	Colangiopatía, colangitis, colecistitis acalculosa, diarrea, perforación intestinal, nefritis, queratoconjunctivitis.	Mamíferos: asnos, perros, cerdos, ganado vacuno, cabras, primates)
<i>Enterocytozoon. bieneusi</i>	Diarrhea, síndrome de desgaste, rinitis, bronquitis, sinusitis, colangiopatía, colangitis acalculosa, colecistitis	Mamíferos (cerdos, primates, perros, gatos, etc.) y aves
<i>Anncalia: A. algerae</i>	Queratoconjunctivitis, miositis, infección cutánea	Mosquito

Biología y ciclo de vida

- La espora también contiene varios orgánulos específicos de los esporos, por largos periodos de tiempo.
- **microsporidium** dentro de ellos, la **vacuola posterior** (una gran estructura que ocupa entre la tercera parte y la mitad del volumen celular), el **polaroplasto** (estructura resistente vive **menestrans** en la porción anterior de la célula) y el **disco de anclaje**, erido a la célula huésped en el proceso de infección.
- durante el proceso de germinación (el tubo polar define el carácter de *phylum*)

Número de espirales que forma el tubo polar define la especie (ej. *E. bienewisi* y *E. intestinalis*: 5-7 espirales)

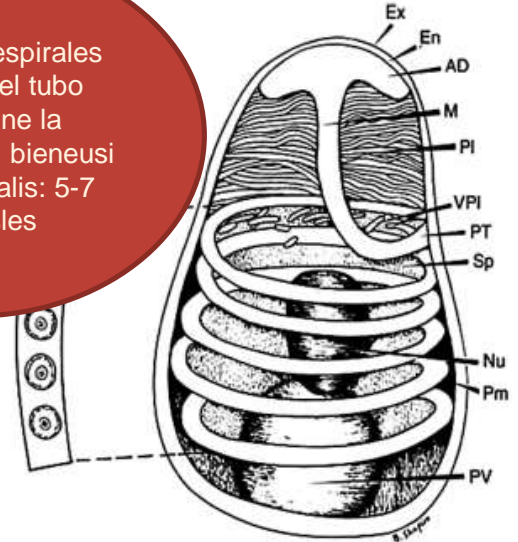


FIGURE 2 Diagram of a microsporidian spore. Spores range in size from 1 to 10 μm . The spore coat consists of an electron-dense exospore (Ex), an electron-lucent endospore (En), and a plasma membrane (Pm). It is thinner at the anterior end of the spore. The sporoplasm (Sp) contains a single nucleus (Nu), the posterior vacuole (PV), and ribosomes. The polar filament is attached to the anterior end of the spore by an anchoring disc (AD) and is divided into two regions: the manubroid, or straight portion (M), and the posterior region forming five coils (PT) around the sporoplasm. The manubroid polar filament is surrounded by the lamellar polaroplast (PI) and vesicular polaroplast (VPI). The insert depicts a cross section of the polar tube coils (five coils in this spore), demonstrating the various concentric layers of different electron density and electron-dense core present in such cross sections. Reprinted with permission from reference [70](#).

Epidemiología.

- La microsporidiosis humana es **cosmopolita** con estimados de prevalencia que oscilan entre el **1 y 50%** dependiendo de la región geográfica, el método diagnóstico, y las características demográficas de la población estudiada.
- Las esporas de esos microorganismos son liberadas al medio ambiente con las heces, la orina, y las secreciones respiratorias.
- Los animales o personas infectadas, así como agua y alimentos contaminados con esporas, parecen ser las fuentes de infección más frecuentes.

Proceso de infección.



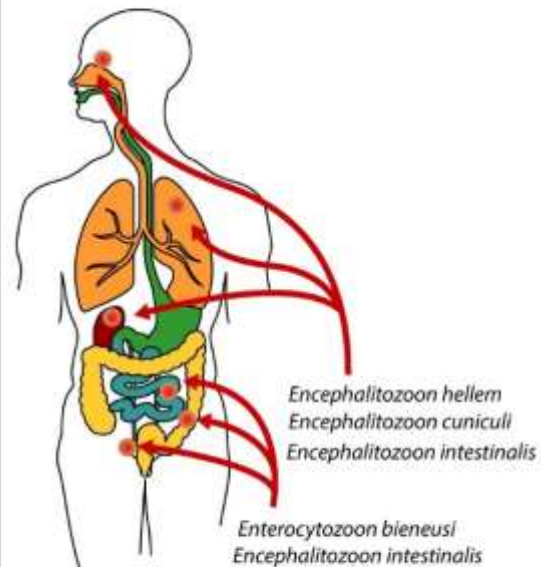
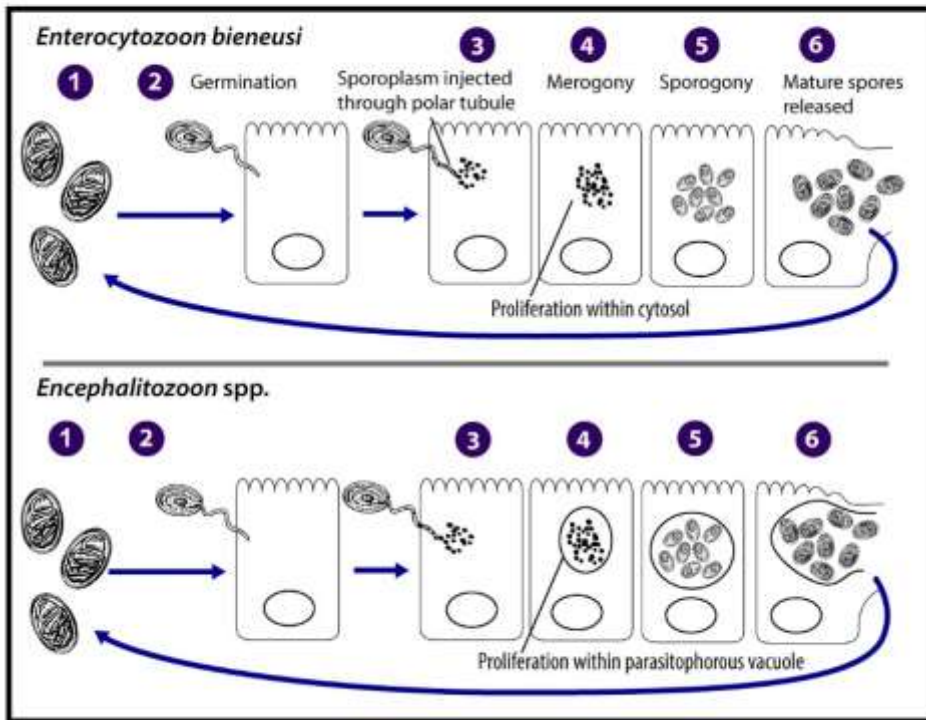
- La espora es activada por variaciones de pH y por relación de concentración catión/anión al entrar en el sistema digestivo.
- Seguido por edema del polaroplasto y de la vacuola posterior, lo que causa un incremento importante de la presión dentro de las paredes rígidas de la espora.
- Ese edema es mediado por la rápida entrada de agua a través de los canales de acuaporinas en la membrana plasmática (o producción de H₂O₂).

Proceso de infección.



- La infección ocurre gracias a interacciones celulares y luego endocitosis.
- Teoría jeringa o Teoría endocitosis.

Intracellular development



Inmunología.

- Respuesta humoral. ¿?
- La importancia de la inmunidad mediada por células en la resistencia contra la infección por microsporidiosis se demuestra por la susceptibilidad a presentar formas graves de la enfermedad en los estados en que se compromete esa respuesta (ej. SIDA, paciente sometido a trasplante de órganos).
- La microsporidiosis es usual en pacientes infectados por VIH con conteo de células T CD4 positivas por debajo de 100/mm³ de sangre.

Microsporidiosis intestinal.

- Agentes oportunistas en especial en pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en quienes, además de producir infección intestinal pueden, afectar otros órganos y sistemas.
- Cómo las diferentes especies de *microsporidium* producen el daño no está lo suficientemente dilucidado.
- 90% es causada por la ingestión de esporas *Enterocytozoon bieneusi*, y el 10% restante se debe fundamentalmente a *Encephalitozoon intestinales*.

Microsporidiosis intestinal.

01

Agente.

E. Intestinalis y *E. bienewisi*.



02

VIH

Intestinal e invasión.



03

Patogenia.

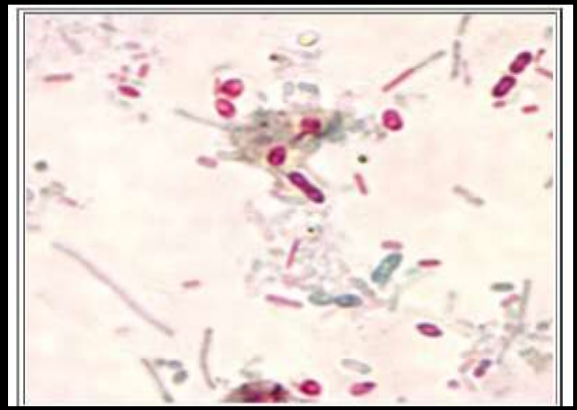
No totalmente conocida.

04

Prevalencia

90% *Enterocytozoon bienewisi*, y el 10% restante *Encephalitozoon intestinales*.

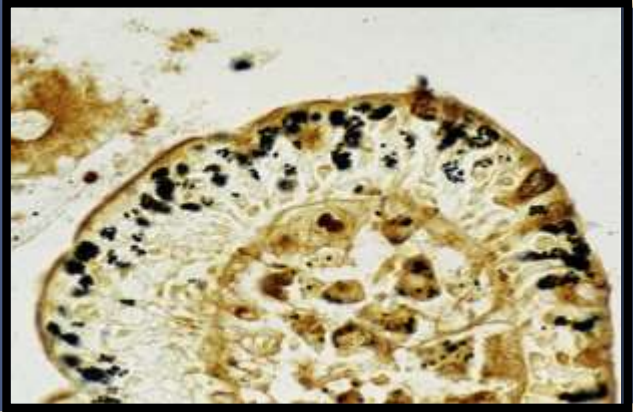
Patogenia.



Cromotrope 2R

- *Encephalitozoon cuniculi*: VIH.
- *E. bienersi* y *E. intestinales*: SIDA: tracto biliar- colangitis esclerosante.
- *E. bienersi* : aplanamiento de las vellosidades e hiperplasia de las criptas sin daño ni necrosis (no inflamatoria, infiltrado linfocitario. Se localiza en la region apical. Raramente se **disemina**.

Patogenia.



Warthin Starry stain

- *E. intestinalis*: invasivo y las esporas comúnmente se hallan en el **lado apical y basal del enterocito** así como en células de la lámina propia, incluyendo fibroblastos, células endoteliales, y macrófagos.

Manifestaciones clínicas.

Inmunocompetente

Diarrea Acuosa



Inmunocompromiso.

Diarrea Crónica.

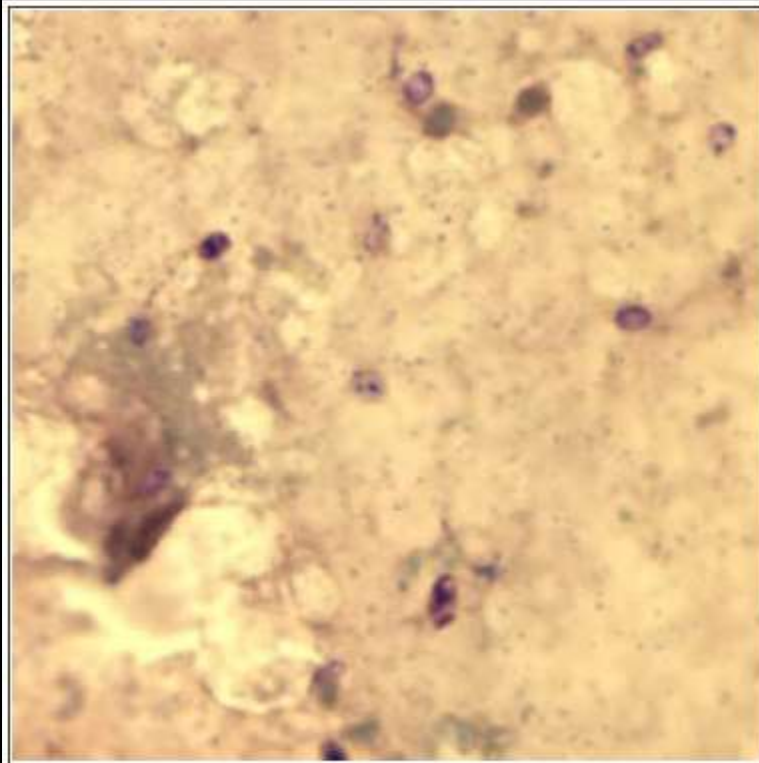
Enterocytozoon bienersi y *Encephalitozoon intestinalis* son causa de diarrea crónica y síndrome de desgaste, colangiopatía y colecistitis acalculosa en pacientes infectados por VIH.

Manifestaciones Clínicas.

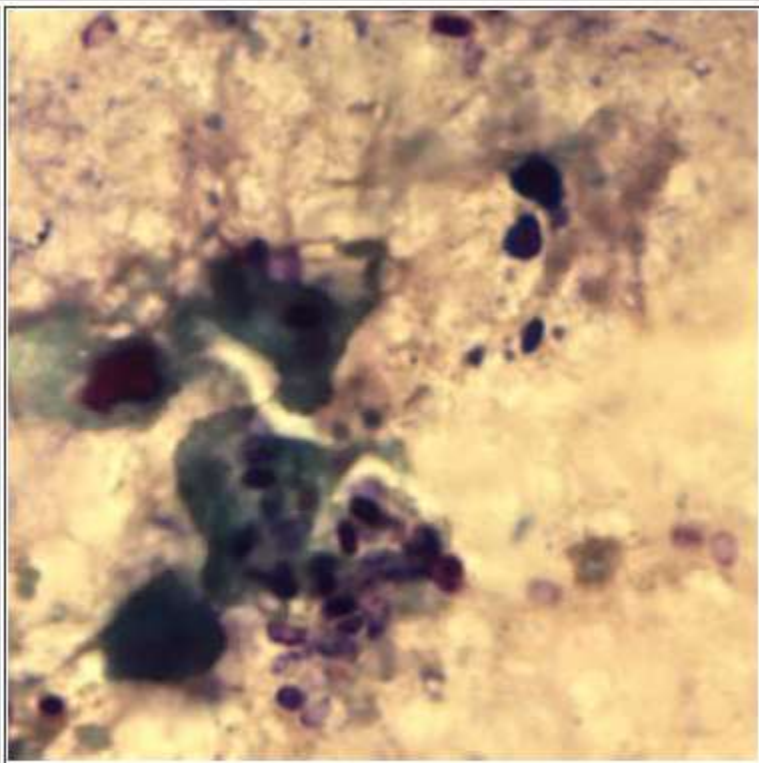
- La diarrea **es debilitante y la pérdida** de peso conduce a caquexia, la cual es una causa importante o co- factor para la muerte, la tercera parte de los pacientes afectados de microsporidiosis intestinal presentan coinfección con otros patógenos intestinales.

Diagnostico.

- El laboratorio debe ser alertado del diagnóstico potencial.
 - Química: Mal absorción intestinal.
 - Diagnostico: Microscopia y biopsia. Tinciones especiales:
 - Tomar muestra de orina.
 - Ultraestructura por M. Electrónica o PCR
-
- Las esporas de *E. intestinalis* se detectan más fácilmente que las de *E. bienewisi* por su mayor tamaño, fuerte birrefringencia, y el color azulado que adquiere con coloración de hematoxilina y eosina, además son más numerosas en tejido.

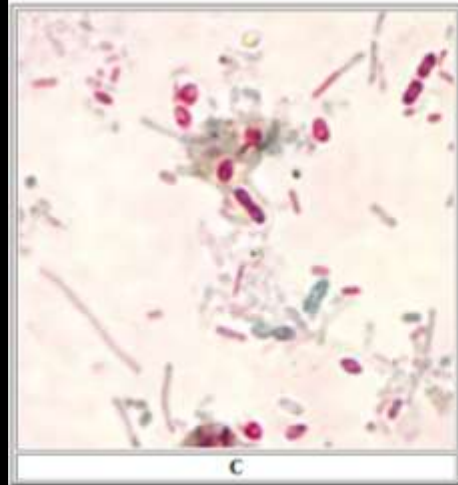


A



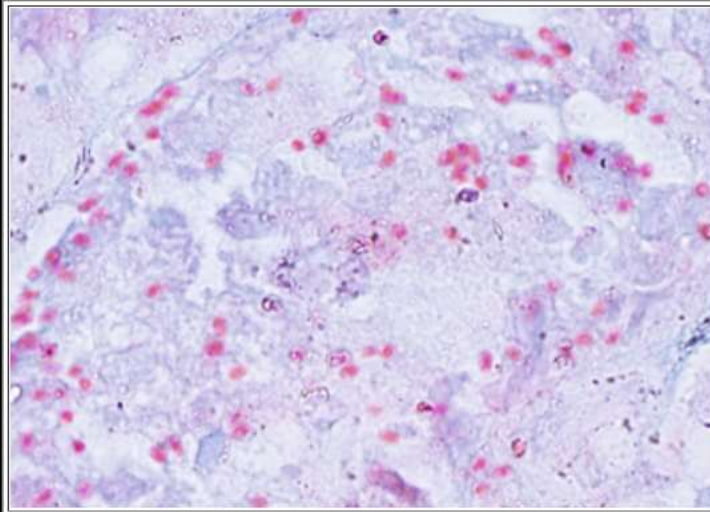
B

A: Stool smear stained with Gram Chromotrope containing *Encephalitozoon cuniculi* spores.

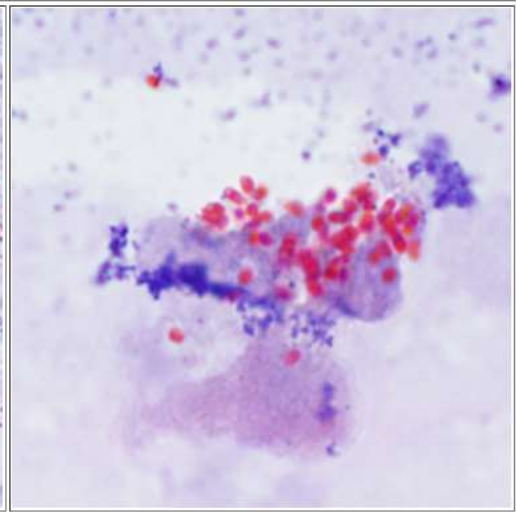


C

C: Stool smear stained with Chromotrope 2R showing spores of *Encephalitozoon cuniculi*.



F



G

F, G: Spores of *Encephalitozoon cuniculi* stained with Ryan's modified trichrome (trichrome blue). The specimen in Figure F is from a kidney biopsy; the specimen in Figure G is from urine of the same patient. In

Tratamiento.

- Tratamiento preventivo.
- Tratamiento curativo: ARV, al restaurar la respuesta inmune induce la eliminación del microorganismo y la normalización de la arquitectura intestinal.
- Albendazol, un inhibidor de la tubulina, es efectivo contra la mayoría de los microsporidios particularmente en la infección por *Encephalitozoon SPP*, pero solo muestra una modesta eficacia contra *E. bienewisi*.

Gracias.

Do you have any questions?

lucianolima7292@hotmail.com

CREDITS: This presentation template was created by **Slidesgo**, including icons by **Flaticon**, infographics & images by **Freepik**

